

10/500101

REC'D 03 MAR 2003

JP02713693

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

26.12.02

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2001年12月27日

出願番号

Application Number:

特願2001-395797

[ST.10/C]:

[JP2001-395797]

出願人

Applicant(s):

大正製薬株式会社

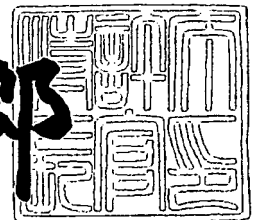
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 2月12日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3005893

【書類名】 特許願

【整理番号】 00SS-P3293

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 中里 篤郎

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 坂上 一成

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代表者】 上原 明

【代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【電話番号】 03-3985-1111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

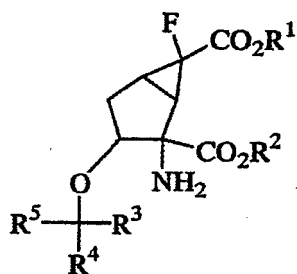
【書類名】 明細書

【発明の名称】 6-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

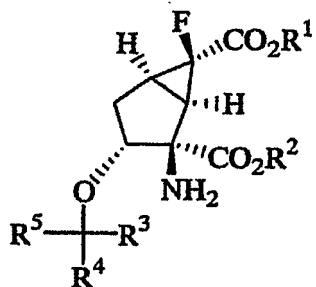
【化1】



〔式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1 若しくは 2 個のフェニル基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ヒドロキシアルキル基を示し、 R^3 、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって、水素原子、メチル基、フェニル基、ナフチル基、又はハロゲン原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基及びフェニルオキシ基からなる群より選ばれる 1～5 個の置換基で置換されたフェニル基を示す。〕で表される 2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項2】 式

【化2】

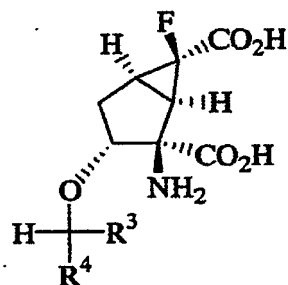


〔式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、

フェニル基、ナフチル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ヒドロキシアルキル基を示し、 R^3 、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって、水素原子、メチル基、フェニル基、ナフチル基、又はハロゲン原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基及びフェニルオキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。]で表される相対的立体化学配置を有する2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項3】 式

【化3】



【式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子、メチル基、フェニル基、ナフチル基、又はハロゲン原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基及びフェニルオキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。]で表される相対的立体化学配置を有する2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項4】 請求項1～3のいずれか1項に記載のジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物を有効成分とする医薬。

【請求項5】 グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬である請求項4記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬として有用な2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体に関し、更に詳しくは、精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防、鎮痙、鎮痛、並びに鎮吐等に有効な新規2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、グルタミン酸受容体遺伝子のクローニングが相次ぎ、グルタミン酸受容体には驚異的な数のサブタイプが存在することが明かとなった。現在、グルタメート受容体は「受容体がイオンチャネル型構造を持つイオノトロピック型」及び「受容体がG-タンパク質と共役しているメタボトロピック型」の2つに大きく分類されている(Science, 258, 597-603, 1992)。そして、イオノトロピック受容体は薬理学的にN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオネート(AMPA)及びカイネートの3種類に分類され(Science, 258, 597-603, 1992)、メタボトロピック受容体はタイプ1～タイプ8の8種類に分類される(J.Neurosci., 13, 1372-1378, 1993; Neuropharmacol., 34, 1-26, 1995)。

【0003】

また、メタボトロピックグルタミン酸受容体は薬理学的に3つのグループに分類される。この中で、グループ2(mGluR2/mGluR3)は、アデニルサイクラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸(cAMP)のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する(Trends Pharmacol. Sci., 14, 13(1993))ことから、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する化合物は急性及び慢性の精神医学的疾患並びに神経学的疾患の治療又は予防に有効であると考

えられる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防、鎮痙、鎮痛、並びに鎮吐等に有効な、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供することである。

【0005】

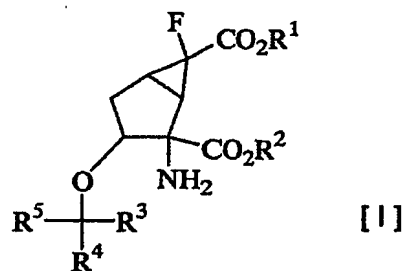
【課題を解決するための手段】

本発明者らは2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体及びそれらのエステル誘導体について鋭意検討した結果、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす新規2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン2,6-ジカルボン酸誘導体及びそのエステル誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

かかる本発明は、式[I]

【化4】



[式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ヒドロキシアル

キル基を示し、 R^3 、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって、水素原子、メチル基、フェニル基、ナフチル基、又はハロゲン原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基及びフェニルオキシ基からなる群より選ばれる 1～5 個の置換基で置換されたフェニル基を示す。] で表される 2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

【0007】

C_{1-10} アルキル基には、直鎖状 C_{1-10} アルキル基の他、分岐鎖状 C_{3-10} アルキル基、環状 C_{3-10} アルキル基が含まれる。

【0008】

直鎖状 C_{1-10} アルキル基は、炭素原子を 1～10 個有する直鎖状のアルキル基を示し、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基である。

【0009】

分岐鎖状 C_{3-10} アルキル基は、炭素原子を 3～10 個有する分岐鎖状のアルキル基を示し、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、 t -ブチル基、イソペンチル基、1-エチルプロピル基、イソヘキシル基、2-エチルブチル基、イソヘプチル基、イソオクチル基、イソノニル基、イソデシル基などである。

【0010】

環状 C_{3-10} アルキル基は、炭素原子を 3～10 個有する環状アルキル基をその構造内に有するアルキル基を示し、例えば、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、2-(シクロプロピル)エチル基、シクロブチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシル基などである。

【0011】

1 若しくは 2 個のフェニル基で置換された C_{1-6} アルキル基は、1 若しくは 2 個のフェニル基で置換された炭素原子を 1～6 個有する直鎖状又は炭素原子を 3～6 個有する分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばベンジル基、ジフェニルメ

チル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基などである。

【0012】

C₁₋₆ アルコキシ基とは、炭素原子を1~6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を指し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などである。

【0013】

C₁₋₆ ヒドロキシアルキル基は、少なくとも1個のヒドロキシル基で置換されたC₁₋₆ アルキル基を示す。したがって、C₁₋₆ ヒドロキシアルキル基には、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基などが含まれる。

【0014】

ハロゲン原子、C₁₋₁₀ アルキル基、C₁₋₁₀ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基及びフェニルオキシ基からなる群より選ばれる1~5個の置換基で置換されたフェニル基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、C₁₋₁₀ アルキル基、環状C₃₋₁₀ アルキル基、C₁₋₁₀ アルコキシ基、環状C₃₋₁₀ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基又はフェニルオキシ基から選択される1~5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、例えば1つの置換基で置換されたフェニル基としては、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-シクロプロピルフェニル基、3-シクロプロピルフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、2-シクロヘキシルフェニル基、3-シクロヘキシルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-

ーイソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-シクロブチロキシフェニル基、3-シクロブチロキシフェニル基、4-シクロブチロキシフェニル基、2-シクロヘキシルオキシフェニル基、3-シクロヘキシルオキシフェニル基、4-シクロヘキシルオキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、2-フェノキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基などがある。例えば2つの置換基で置換されたフェニル基としては、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 3-ジブロモフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、2, 5-ジブロモフェニル基、2, 6-ジブロモフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-ブロモ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-3-クロロフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、4-フルオロ-3-メトキシフェニル基、3-ブロモ-4-メトキシフェニル基、4-ブロモ-3-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-フェノキシフェニル基、4-クロロ-3-フェノキシフェニル基などがある。例えば3つの置換基で置換されたフェニル基としては、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3, 5-ジクロロ-4-メトキシフェニル基、又は3, 5-ジブロモ-4-メトキシフェニル基である。例えば4つの置換基で置換されたフェニル基としては、2, 5-ジブロモ-3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジブロモ-2, 4-ジメトキシフェニル基などがある。例えば5つの置換基で置換されたフェニル基としては、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロ

フェニル基などがある。

【0015】

また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば、硫酸、塩酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などである。

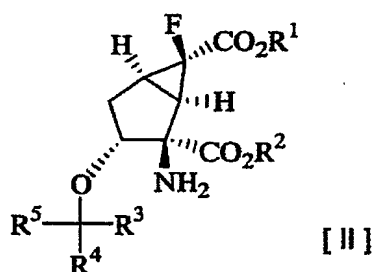
【0016】

式 [I] で示される化合物のビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン環上には5つの不斉炭素原子が存在する。

【0017】

従って、本発明化合物は、式 [II]

【化5】



で示される絶対構造を有する光学活性体、そのエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマー混合物として存在しうる。すなわち、本発明の化合物は式 [II] で表される化合物の光学活性体、ラセミ体等のエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物を全て含むものである。また、本発明化合物は各種の溶媒和物として存在しうるが、医薬としての適用性の面から特に水和物が好ましい。

【0018】

また、式 [I] 又は [II] において R^1 及び R^2 の一方又は双方が水素原子以外を示すとき、すなわちエステル誘導体はグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、このエステル誘導体は生体内で加水分解され、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼすカルボ

ン酸に変わる。したがって、エステル誘導体はプロドラッグとして機能するため、極めて有用な化合物である。

【0019】

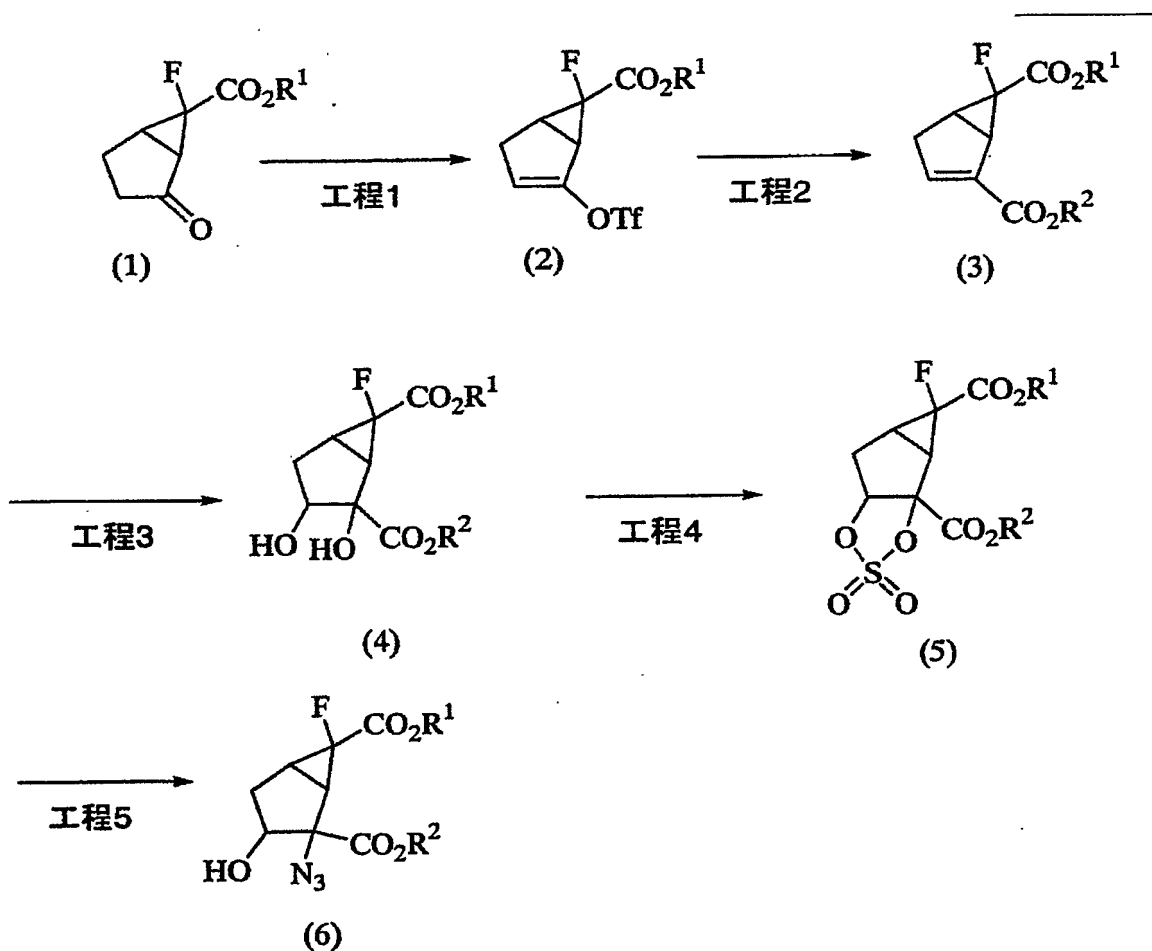
【発明の実施の形態】

式 [I] で示される本発明化合物は、以下に示す製造法により供給される（以下の反応式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前記と同義である）。

【0020】

ここで、本発明化合物 [I] を合成するために必要な合成中間体 (6) は、下記の化 6 によって製造することができる。

【化 6】



【0021】

工程 1：化合物 (1) を不活性溶媒中、塩基の存在下、例えば、無水トリフル

オロ酢酸、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などのトリフルオロメタンスルホンル化剤と反応することにより、化合物(2)へと導くことができる。ここで、不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、水素化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド等の金属アミド類、ナリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等の金属アコラート類を用いることができる。

【0022】

工程2：化合物(2)を不活性溶媒中、遷移金属触媒存在下、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下、一酸化炭素及び R^2OH と反応することによって化合物(3)へと導くことができる(Tetrahedron Letters 26, 1109(1985) 参照)。ここで遷移金属触媒とは、例えば0価のパラジウム試薬であり、例えば酢酸パラジウム(II)などの2価のパラジウムとトリフェニルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)などの配位子を用いて反応系内で調製することができる。また、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)等の0価のパラジウム試薬を直接用いることもできる。不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

【0023】

工程3：化合物(3)を不活性溶媒中、例えば四酸化オスミウムなどを用いた一般的なジオール化反応(Oxidations in Organic Chemistry, Milos Hudlicky

著 参照) や A D - m i x を試薬とする Sharpless の不斉シスージヒドロキシル化反応 (Sharpless AD) (Tetrahedron Asymmetry 4, 133(1993)、J. Org. Chem. 57, 2768(1992)、J. Org. Chem. 61, 2582(1996) 参照) などを用いてジオールへと酸化し、化合物 (4) へ導くことができる。ここで、不活性溶媒とは、例えば tert-ブチルアルコールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

【 0 0 2 4 】

工程 4 : 化合物 (4) を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下あるいは非存在下、塩化チオニルと反応後、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、過酸化水素、オキシソ、三塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウム等の一般的な酸化剤 (Oxidations in Organic Chemistry, Milos Hudlicky 著 参照) にて酸化し、化合物 (5) に導くことができる。

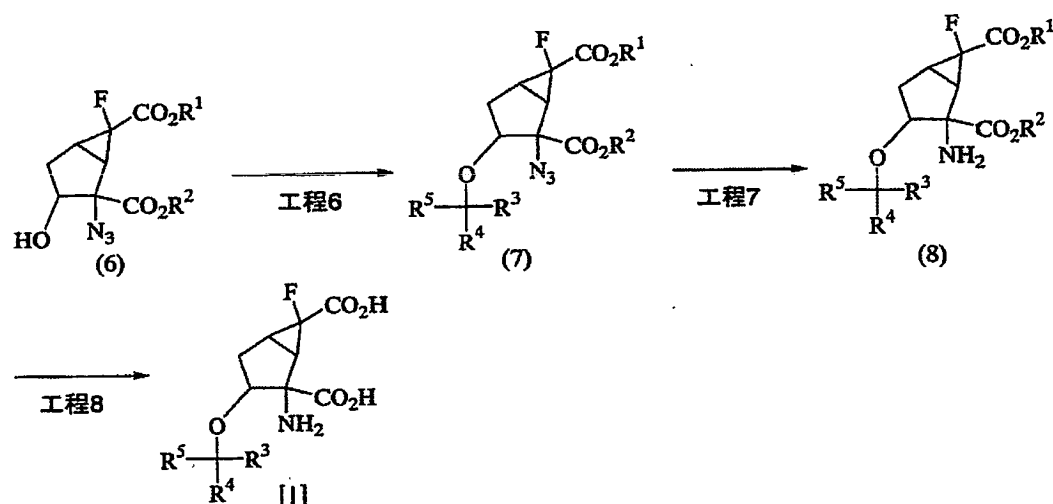
【 0 0 2 5 】

工程 5 : 化合物 (5) を例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応した後、加水分解することによって化合物 (6) に導くことができる (J. Am. Chem. Soc. 110, 7538(1988) 参照)。

得られた合成中間体 (6) は化 7 に示した工程 6、7 及び 8 によって、本発明

化合物である化合物 [I] に導くことができる。

【化 7】



【0026】

工程 6 : R^1 及び R^2 が水素原子以外である化合物 (6) の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、又は塩化水素等のブレンステッド酸触媒、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、塩化スズ、又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート等のルイス酸触媒の存在下、X が、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基である式 $\text{R}^3 \text{R}^4 \text{R}^5 \text{CX}$ で表される化合物と反応することにより、化合物 (7) に導くことができる (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 2247(1985)、Synthesis 568(1987)参照)。

【0027】

さらに、 R^1 及び R^2 が水素原子以外である化合物 (6) の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド

、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン、2，6-ジ-tert-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム tert-ブトキシド等の塩基の存在下、Xが、2，2，2-トリクロロアセトイミドイロキシ基以外の式 $R^3 R^4 R^5 C X$ で表される化合物と反応することにより、化合物（7）に導くこともできる。ここでXは脱離基であり、例えばハロゲン原子、トシルスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。

【0028】

工程7：化合物（7）は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー（Staudinger）反応（Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照）、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N，N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム／カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応（Reductions in Organic Synthesis, Ahmed F. Abdel-Magid著 参照）によって本発明の化合物（8）に導くことができる。

【0029】

工程8：化合物（8）のエステル部位を一般的な加水分解（PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著 参照）にてカルボン酸へと変換し、本発明化合物である化合物【I】に導くことができる。

【0030】

本発明化合物は1種又は2種以上の医薬的に許容される担体、賦形剤及び希釈剤と組み合わせられて医薬的製剤とされうる。前記担体、賦形剤及び希釈剤としては、例えば、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぷん、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの各種油が挙げられる。

【0031】

本発明化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬として調製される。

【0032】

本発明の化合物は成人患者に対して0.01～500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能であるが、使用の容易性及び薬効の点からみて経口投与することが好ましい。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することが可能である。

【0033】

【発明の効果】

本発明により、メタボトロピックなグルタミン酸受容体の拮抗薬が提供できるようになった。従って、精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防、鎮痙、

鎮痛、鎮吐等に有効な医薬品の提供も可能となった。

【0034】

【実施例】

以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0035】

(参考例1)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステルの合成

(1) 0℃に冷却したジイソプロピルアミン7.83gのテトラヒドロフラン84mL溶液に2.47Mブチルリチウムヘキサン溶液28.8mLを加え15分間攪拌した。この溶液を-62℃に冷却後、(1R, 5R, 6R) - 6-フルオロ-2-オキシビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチルエステル12.0gのテトラヒドロフラン40mL溶液を-62~-58℃に保ちながら滴下した。1時間後、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)25.3gのテトラヒドロフラン84mL溶液を-62~-60℃に保ちながら15分かけて滴下した。反応溶液を室温まで自然昇温させ、さらに1時間攪拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてクエンチし、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=20:1)にて精製した。得られた(1R, 5R, 6R) - 6-フルオロ-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシビスクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-6-カルボン酸エチルエステルを直ちにN, N-ジメチルホルムアミド195mLに溶解し、酢酸パラジウム389mg、トリフェニルホスフィン910mg、ベンジルアルコール12.5g、次いでトリエチルアミン11.7gを加えた後、一酸化炭素雰囲気下、室温にて4.5時間攪拌した。反応溶液に1M塩酸を加え、ジエチルエーテルにて2回抽出した。有

機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=10:1~1:1）にて精製し、(1R, 5R, 6R)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 6.42 gを得た。

mp 90-91°C

【0036】

(2) tert-ブタノール150 mL及び水150 mLに懸濁した(1R, 5R, 6R)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 6.36 gにAD-mix-β（アルドリッチ社）29.3 g及びメタンスルホンアミド 5.96 gを加え、4°Cにて5日間攪拌した。反応溶液に亜硫酸水素ナトリウムを加え、室温にて15分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=10:1~3:2）にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 4.21 gを得た。

【0037】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.29(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.06-2.21(2H, m), 2.30(1H, dd, $J=7.6, 2.6\text{Hz}$), 2.47(1H, dd, $J=7.6, 13.2\text{Hz}$), 2.50(1H, dd, $J=1.2, 9.2\text{Hz}$), 4.02(1H, s), 4.24(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.34-4.46(1H, m), 5.23(1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 5.28(1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 7.27-7.42(5H, m)

MS(ES)(Pos)m/z; 361(M+Na) $^+$.

【0038】

(3) 4°Cに冷却した(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2

ーベンジルエステル 6-エチルエステル 3.96 g の塩化メチレン 20 mL 溶液に塩化チオニル 1.70 mL を加えた後、40℃にて13時間攪拌した。溶媒と過剰の試薬を減圧下留去し、残渣を四塩化炭素 12 mL、アセトニトリル 12 mL 及び水 20 mL に溶解した。この溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム 3.76 g 及び三塩化ルテニウム水和物 500 mg を加え、室温にて20分間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルにて3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5:1~2:1）にて精製し、（1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR）-1-フルオロ-3, 3-ジオキソテトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3λ⁶-チアシクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 1b-ベンジルエステル 1-エチルエステル 4.11 g を得た。

【0039】

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 2.53-2.61(1H, m), 2.72(1H, ddd, J=0.9, 7.6, 15.2Hz), 2.78-2.89(1H, m), 2.83(1H, dd, J=2.3, 7.2Hz), 4.19-4.31(2H, m), 5.26(1H, d, J=12.1Hz), 5.33(1H, d, J=12.1Hz), 5.45(1H, dt, J=3.8, 7.6Hz), 7.28-7.43(5H, m)

MS(ES) (Pos) m/z; 423(M+Na)⁺

【0040】

(4) N, N-ジメチルホルムアミド 37 mL 及び水 3.7 mL に溶解した（1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR）-1-フルオロ-3, 3-ジオキソテトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3λ⁶-チアシクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 1b-ベンジルエステル 1-エチルエステル 3.73 g にアジ化ナトリウム 1.09 g を加え、50℃にて14時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテル 187 mL 及び水 5.2 mL に溶解した後、20%硫酸 15 mL を加え、室温にて8時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルにて3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減

圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5:1~1:1）にて精製し、（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）-2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル3.02gを得た。

【0041】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.32(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.18-2.54(5H, m), 4.22-4.36(1H, m), 4.26(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.27(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 5.35(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 7.31-7.45(5H, m)

MS(ES) (Pos) m/z ; 386(M+Na) $^+$

【0042】

実施例1

（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）-2-アミノ-3-メトキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

（1）塩化メチレン0.5mLに溶解した（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）-2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル500mgに2,6-ジ-tert-ブチルピリジン158mg、メチルトリフルオロメタンスルホネート113mgを加えた後、室温にて4日間攪拌した。1M塩酸に注ぎ、ジエチルエーテルにて3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9:1）にて精製し、（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）-2-アジド-3-メトキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル42.0mgを得た。

【0043】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.32(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.20-2.50(4H, m), 3.32(3H, s), 3.78-3.86(1H, m), 4.26(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.26(1H, d, $J=12.3$

Hz), 5.34(1H, d, J=12.3Hz), 7.30-7.42(5H, m)

MS(ES) (Pos)m/z; 400(M+Na)⁺

【 0 0 4 4 】

(2) 酢酸 4 mL 及び水 1 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - メトキシ - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 280 mg に 10% パラジウム / カーボン 28 mg を加えた後、水素雰囲気下、室温にて 18 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮した後、残渣を 10% 塩酸 8 mL に溶解し 1.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をイオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、50% テトラヒドロフラン水溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - メトキシ - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 137 mg を得た。

【 0 0 4 5 】

実施例 2

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸の合成

(1) 60% 水素化ナトリウム (油性) 79.0 mg をヘキサンで 2 回洗浄後、ジエチルエーテル 1.9 mL に懸濁させ、ジエチルエーテル 2.9 mL に溶解した 4 - フルオロベンジルアルコール 2.50 g を滴下した。室温にて 20 分間攪拌後、食塩 - 氷にて冷却下、トリクロロアセトニトリル 2.70 g を滴下した。この温度で 15 分間、氷冷下 15 分間、水浴下 20 分間、更に室温にて 20 分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣にペンタン 1.9 mL 及びメタノール 75 μ L を加え、室温にて 15 分間激しく攪拌した。無機塩を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の 4 - フルオロベンジル - 2, 2, 2 - トリクロロアセトイミデート 5.28 g を得た。

【 0 0 4 6 】

粗の 4 - フルオロベンジル - 2, 2, 2 - トリクロロアセトイミデート 3.4

0 g 及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - ヒドロキシ - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 3. 04 g を塩化メチレン 9. 2 mL 及びシクロヘキサン 18. 4 mL に溶解した。氷浴にて冷却後、トリフルオロメタンスルホン酸を 110 μ L 加えた。室温にて 16 時間攪拌後、無機塩を濾別し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。クロロホルムにて 2 回抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C 200、展開溶媒：ヘキサン - 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1）にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 1. 94 g を得た。

【0047】

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.32 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.20-2.42 (4H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.40 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 5.20 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 5.34 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 6.92-7.37 (9 H, m)

MS (ES) (Pos) m/z : 494 ($M+\text{Na}$) $^+$

【0048】

(2) テトラヒドロフラン 16 mL 及び水 1. 6 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 521 mg に 1 M トリメチルホスフィン / テトラヒドロフラン溶液 1. 20 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。ジエチルエーテルにて希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C 200、展開溶媒：ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1）にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R)

－2－アミノ－3－（4－フルオロベンジルオキシ）－6－フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 2－ベンジルエステル 6－エチルエステル 338 mg を得た。

【0049】

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.30 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.11-2.18 (1H, m), 2.26 (1H, dd, $J=3.7, 7.9\text{Hz}$), 3.78 (1H, dt, $J=5.9, 7.7\text{Hz}$), 4.24 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.46 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 5.18 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 5.31 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 6.94-7.37 (9H, m)

MS (ES) (Pos) m/z ; 468 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

【0050】

(3) テトラヒドロフラン 6 mL 及び水 3 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)－2－アミノ－3－（4－フルオロベンジルオキシ）－6－フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 2－ベンジルエステル 6－エチルエステル 304 mg に水酸化リチウム水和物 72.0 mg を加え、室温にて 31 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をイオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒：水、50% テトラヒドロフラン水溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)－2－アミノ－3－（4－フルオロベンジルオキシ）－6－フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 195 mg を得た。

【0051】

実施例 3

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)－2－アミノ－3－（(R *)－1－（ナフタレン－2－イル）エトキシ）－6－フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 2－ベンジルエステル 6－エチルエステル、及び (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)－2－アミノ－3－（(S *)－1－（ナフタレン－2－イル）エトキシ）－6－フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸

(1) 60% 水素化ナトリウム (油性) 23.0 mg をヘキサンで 2 回洗浄後、テトラヒドロフラン 0.8 mL に懸濁させ、テトラヒドロフラン 1.2 mL に溶

解した α -メチル-2-ナフタレンメタノール1.00gを滴下した。室温にて20分間攪拌後、食塩-氷にて冷却下、トリクロロアセトニトリル580 μ Lを滴下した。この温度で20分間、氷冷下20分間、水浴下30分間、更に室温にて50分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣にペンタン5mL、メタノール19 μ L及びテトラヒドロフラン0.5mLを加え、室温にて10分間激しく攪拌した。無機塩を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の1-(ナフタレン-2-イル)エチル-2,2,2-トリクロロアセトイミデート1.84gを得た。

【0052】

粗の1-(ナフタレン-2-イル)エチル-2,2,2-トリクロロアセトイミデート590mg及び(1R,2R,3R,5R,6R)-2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル450mgを塩化メチレン1.5mL及びシクロヘキサン3.0mLに溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸を17 μ L加えた。室温にて1時間攪拌後、無機塩を濾別し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。クロロホルムにて2回抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコゲルC200、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=13:1~5:1)及び(シリカゲル:M. S. GEL SIL D-75-60A(洞海化学工業製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=13:1)にて精製し、(1R,2R,3R,5R,6R)-2-アジド-3-((R*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル(R_f値:0.55、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=3:1、TLC:シリカゲル 60F₂₅₄)271mg及び(1R,2R,3R,5R,6R)-2-アジド-3-((S*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル(R_f値:0.49、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=3:1、TLC:シリカゲル 60F₂₅₄)301mgを得た。

【0053】

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-((R*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.26(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.35(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.92-2.37(4H, m), 3.85-3.95(1H, m), 4.20(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.77(1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 5.27(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 5.47(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 7.31-7.85(12H, m)

MS(ES) (Pos) m/s; 540(M+Na) $^+$.

【0054】

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-((S*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.27(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.40(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.24-2.49(4H, m), 3.91-4.01(1H, m), 4.22(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.61(1H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 5.12(1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 5.32(1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 7.31-7.83(12H, m)

MS(ES) (Pos) m/s; 540(M+Na) $^+$

【0055】

(2) 実施例2の(2)と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-((R*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 266mg 及び (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-((S*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 238mg より (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-((R*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 164mg 及び (1R, 2R, 3R

, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3-((S*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 153 mg をそれぞれ得た。

【0056】

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3-((R*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.24(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.37(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.98-2.37(4H, m), 3.64-3.75(1H, m), 4.18(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.84(1H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 5.23(1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 5.42(1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 7.32-7.84(12 H, m)

MS(ESI)(Pos)m/z; 514(M+Na) $^+$

【0057】

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3-((S*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.24(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.39(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.07-2.53(4H, m), 3.51-3.62(1H, m), 4.18(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.53(1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 5.18(1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 5.35(1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 7.34-7.84(12 H, m)

MS(ES)(Pos)m/z; 514(M+Na) $^+$

【0058】

(3) 実施例2の(3)と同様にして、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3-((R*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 158 mg 及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3-((S*)-1-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 148 mg より (1 R, 2 R, 3 R, 5 R

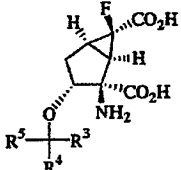







, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - ((R *) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エトキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 9 6 . 0 m g 及び (1 R , 2 R , 3 R , 5 R , 6 R) - 2 - アミノ - 3 - ((S *) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エトキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 7 2 . 0 m g を得た。

【 0 0 5 9 】












以下、実施例 1、2 及び 3 に記載の化合物、並びに同様にして得た化合物の構造と物性データを表 1 に示す。

【 0 0 6 0 】
















【表 1】

表1 							
化合物 番号	R ³	R ⁴	R ⁵	m.p. (°C) (decomp.)	MS	¹ H NMR(300 MHz, D ₂ O) δ (ppm)	合成法
1	H	H	H	>199	ES (Nega) 232 (M - H) ⁻	2.33-2.44 (3 H, m), 2.63 (1H, dd, J = 7.9, 13.1 Hz), 3.36(3H,s), 3.96 (1 H, dd, J = 7.1, 13.1Hz)	実施例 1
2		H	H	>239	ES (Nega) 326(M - H) ⁻	2.29-2.54 (4 H, m), 4.07-4.14 (1 H, m), 4.53 (1 H, d, J = 11.5 Hz), 4.60 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.11-7.18 (2 H, m), 7.37-7.42 (2 H, m)	実施例 2
3		Me(R ⁵)	H	>185	ES (Nega) 372(M - H) ⁻	1.47 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.05 (1 H, dd, J = 7.6, 13.8 Hz), 2.10- 2.16 (1H,m), 2.24-2.38 (2 H, m), 3.96 (1 H,dt,J = 5.0, 7.6 H), 4.75-4.80 (1 H, m), 7.51-7.60 (3 H, m), 7.84 (1 H, s), 7.93-7.98 (3 H, m)	実施例 3
4		Me(S ⁵)	H	>188	ES (Nega) 372 (M - H) ⁻	1.49 (3 H, d, J = 6.4Hz), 2.20 (1 H, dd, J = 2.0, 7.8Hz), 2.27- 2.31 (1 H ,m), 2.45-2.62 (2 H, m), 3.81 (1 H,dd, J = 7.5, 12.5 Hz), 4.71-4.80 (1 H, m), 7.55- 7.62 (3 H, m), 7.89-8.01 (4 H, m)	実施例 3
5		H	H	>180	ES (Nega) 384 (M - H) ⁻	2.20-2.27 (4 H, m), 3.84-3.90 (1 H, m), 4.46 (1 H, d, J = 11.0 Hz), 4.55 (1 H, d, J = 11.0 Hz), 7.34-7.58 (9 H, m)	実施例 2
6		H	H	>180	ES (Nega) 384 (M - H) ⁻	2.27-2.57 (4 H, m), 4.06-4.19 (1 H, m), 4.60-4.76 (2 H, m), 7.41- 7.74 (9 H, m)	実施例 2
7		H	H	>215	ES (Nega) 384 (M - H) ⁻	2.23-2.60 (4 H, m), 4.03-4.15 (1 H, m), 4.60-4.74 (2 H, m), 7.40- 7.77 (9 H,m)	実施例 2
8		H	H	>185	ES (Nega) 358 (M - H) ⁻	2.23-2.48 (4 H, m), 4.15-4.21(1 H, m), 5.02 (1 H, d, J = 11.9 Hz), 5.09 (1 H, d, J = 11.9 Hz), 7.50-7.68 (4 H, m), 7.94-8.05 (2 H, m), 8.15 (1 H, d, J = 8.1 Hz)	実施例 2





【表2】表1の続き

9		H	H	>210	ES (Nega) 358 (M - H) ⁻	2.25-2.55 (4 H, m), 4.10-4.19 (1 H, m), 4.73-4.84 (2 H, m), 7.58-7.61 (3 H, m), 7.92-7.99 (4 H, m)	実施例 2
10		H	H	>215	ES (Nega) 322 (M - H) ⁻	2.24-2.27 (2 H, m), 2.35 (3 H, s), 2.37-2.54 (2 H, m), 4.08 (1 H, dd, J = 7.6, 12.7 Hz), 4.52 (1 H, d, J = 11.5 Hz), 4.59 (1 H, d, J = 11.5 Hz), 7.20-7.36 (4 H, m)	実施例 2
11		H	H	>165	ES (Nega) 338 (M - H) ⁻	2.24-2.46 (3 H, m), 2.51 (1 H, dd, J = 7.5, 13.6 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.09 (1 H, dt, J = 5.0, 7.5 Hz), 4.54 (1 H, d, J = 11.7 Hz), 4.61 (1 H, d, J = 11.7 Hz), 6.95-7.15 (3 H, m), 7.38 (1 H, t, J = 8.1 Hz)	実施例 2
12		H	H	>180	ES (Nega) 400 (M - H) ⁻	2.26-2.49 (4 H, m), 4.03-4.09 (1 H, m), 4.53 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 4.61 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 7.05-7.26 (6 H, m), 7.40-7.48 (3 H, m)	実施例 2
13		H	H	>220	ES (Nega) 376 (M - H) ⁻	2.28-2.54 (4 H, m), 4.08-4.15 (1 H, m), 4.62 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 4.70 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 7.55-7.71 (4 H, m)	実施例 2
14		H	H	>250	FAB (Nega) 386 (M - H) ⁻	2.20-2.48 (3 H, m), 2.51 (1 H, dd, J = 7.5, 13.5 Hz), 4.04-4.12 (1 H, m), 4.54 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 4.61 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 7.30-7.59 (4 H, m)	実施例 2
15		H	H	>226	ES (Nega) 308 (M - H) ⁻	2.24-2.57 (4 H, m), 4.04-4.14 (1 H, m), 4.56 (1 H, d, J = 11.5 Hz), 4.62 (1 H, d, J = 11.5 Hz), 7.41 (5 H, s)	実施例 2
16		H	H	>250	ES (Nega) 398 (M - H) ⁻	2.22-2.58 (4 H, m), 4.07-4.14 (1 H, m), 4.64-4.82 (2 H, m)	実施例 2
17		H	H	>210	ES (Nega) 376 (M - H) ⁻	2.28-2.62 (4 H, m), 4.13-4.23 (1 H, m), 4.70-4.85 (2 H, m), 7.31-7.56 (3 H, m)	実施例 2
18		H	H	>215	ES (Nega) 376 (M - H) ⁻	2.28-2.60 (4 H, m), 4.13-4.19 (1 H, m), 4.62-4.84 (2 H, m), 7.37-7.54 (3 H, m)	実施例 2
19		H	H	>195	ES (Nega) 376 (M - H) ⁻	2.22-2.62 (4 H, m), 4.15-4.20 (1 H, m), 4.62-4.85 (2 H, m), 7.32-7.56 (3 H, m)	実施例 2

【表3】表1の続き

20		H	H	>195	ES (Nega) 376 (M - H) ⁻	2.22-2.59 (4 H, m), 4.17-4.24 (1 H, m), 4.76-5.45 (2 H, m), 4.96 (1 H, d, J = 10.9 Hz), 7.29-7.48 (3 H, m)	実施例 2
21		H	H	>230	FAB (Nega) 376 (M - H) ⁻	2.28-2.45 (3 H, m), 2.50 (1 H, dd, J = 7.6, 13.4 Hz), 4.05-4.11 (1 H, m), 4.52 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 4.60 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 7.26-7.58 (3 H, m)	実施例 2
22		H	H	>180	ES (Nega) 376 (M - H) ⁻	2.22-2.55 (4 H, m), 4.05-4.12 (1 H, m), 4.52 (1 H, d, J = 12.4 Hz), 4.60 (1 H, d, J = 12.4 Hz), 7.34-7.44 (3 H, m)	実施例 2
23		H	H	>180	ES (Nega) 344 (M - H) ⁻	2.29-2.56 (4 H, m), 4.09-4.16 (1 H, m), 4.63-4.76 (2 H, m), 7.14-7.31 (3 H, m)	実施例 2
24		H	H	>170	ES (Nega) 344 (M - H) ⁻	2.22-2.55 (4 H, m), 4.10-4.17 (1 H, m), 4.60 (1 H, d, J = 11.7 Hz), 4.65 (1 H, d, J = 11.7 Hz), 6.94-7.02 (2 H, m), 7.40-7.48 (1 H, m)	実施例 2
25		H	H	>200	ES (Nega) 344 (M - H) ⁻	2.22-2.57 (4 H, m), 4.09-4.15 (1 H, m), 4.52-4.74 (2 H, m), 7.07-7.24 (3 H, m)	実施例 2
26		H	H	>180	ES (Nega) 344 (M - H) ⁻	2.27-2.53 (4 H, m), 4.08-4.15 (1 H, m), 4.64-4.77 (2 H, m), 6.98-7.07 (2 H, m), 7.37-7.47 (1 H, m)	実施例 2
27		H	H	>220	ES (Nega) 344 (M - H) ⁻	2.25-2.46 (3 H, m), 2.51 (1 H, dd, J = 7.8, 12.8 Hz), 4.10 (1 H, dd, J = 6.6, 12.8 Hz), 4.52 (1 H, d, J = 11.7 Hz), 4.59 (1 H, d, J = 11.7 Hz), 7.16-7.32 (3 H, m)	実施例 2
28		H	H	>185	ES(Nega) 344 (M - H) ⁻	2.22-2.58 (4 H, m), 4.07-4.14 (1 H, m), 4.55 (1 H, d, J = 12.7 Hz), 4.62 (1 H, d, J = 12.7 Hz), 6.87-7.01 (3 H, m)	実施例 2
29			H	>230	ES (Nega) 384 (M - H) ⁻	2.23-2.53 (4 H, m), 4.01-4.08 (1 H, m), 5.61 (1 H, s), 7.35-7.44 (10 H, m)	実施例 2
30			H	>215	ES (Nega) 452 (M - H) ⁻	2.25-2.49 (4 H, m), 3.98-4.07 (1 H, m), 5.59 (1 H, s), 7.34-7.44 (8 H, m)	実施例 2
31			H	>190	ES (Nega) 420 (M - H) ⁻	2.25-2.42 (4 H, m), 3.99-4.06 (1 H, m), 5.61 (1 H, s), 7.10-7.17 (4 H, m), 7.37-7.43 (4 H, m)	実施例 2

【表4】表1の続き

32		Me	H	>190	ES (Nega) 322 (M - H) ⁻	1.39 (3 H x 5/12, d, J = 6.5 Hz), 1.42 (3 H x 7/12, d, J = 6.5 Hz), 2.14-2.63 (4 H, m), 3.76-3.85 (1 H x 7/12, m), 3.88-3.97 (1 H x 5/12, m), 4.53-4.70 (1 H, m), 7.35-7.50 (5 H, m)	実施例 2
33		H	H	>195	ES (Nega) 342 (M - H) ⁻	2.22-2.49 (3 H, m), 2.57 (1 H, dd, J = 7.5, 13.5 Hz), 4.15-4.21 (1 H, m), 4.66-4.82 (2 H, m), 7.33-7.50 (4 H, m)	実施例 2
34		H	H	>220	ES (Nega) 342 (M - H) ⁻	2.23-2.56 (4 H, m), 4.06-4.13 (1 H, m), 4.55 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 4.63 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 7.31-7.44 (4 H, m)	実施例 2
35		H	H	>220	ES (Nega) 342 (M - H) ⁻	2.29-2.54 (4 H, m), 4.05-4.12 (1 H, m), 4.54 (1 H, d, J = 11.7 Hz), 4.61 (1 H, d, J = 11.7 Hz), 7.35-7.44 (4 H, m)	実施例 2

【0061】

試験例（被検薬の c AMP 蓄積に及ぼす効果）

代謝型グルタメート受容体 mGluR2 安定発現 CHO 細胞を、10% 透析牛胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 [1% proline, 50 units/ml penicillin, 50 μ g/ml streptomycin, 2 mM L-glutamine (用時添加)] を用いて 1.26×10^4 cells/well / 0.32 cm² / 150 μ l の割合で 96 穴プレートに播種し、37℃、5% CO₂ 下で 2 日間培養を行った。その後、L-glutamine free 培地に交換し、4 時間後に上清を吸引除去し、150 μ l の PBS (+) - IBMX (10 mM PBS (-), 1 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 1 mM IBMX) を添加して、20 分間、37℃、5% CO₂ 存在下でインキュベーションを行った。再び上清を吸引除去し、60 μ l の 10^{-5} M Forskolin、30 μ M グルタミン酸、 $10^{-10} \sim 10^{-4}$ M の被検体を含有した PBS (+) - IBMX を添加して 15 分間、37℃で 5% CO₂ 存在下でインキュベーションを行い、グルタミン酸の Forskolin 刺激 c AMP 蓄積量抑制に対する被検薬の拮抗効果の検討を行った（コントロールは、化合物無添加の条件とする。 (Tanabe et al, Neuron, 8, 169-179 (1992))）。100 μ l の氷冷エタノールを添付して反応停止し、上清を別のプレートに全量回収した後、エバプレート

ーで常温乾固し、 -20°C で保存した。乾固したサンプルは、cAMP EIA kit (アマシャム社) を用いて cAMP 量を定量した。各 cAMP 量からコントロールの値を差し引いた。 10^{-5}M Forskolin 刺激による cAMP 増加に対する $30\text{ }\mu\text{M}$ グルタミン酸の抑制を 50% 拮抗する被検薬の濃度 IC_{50} 値を求めた。本発明の化合物は本試験例に記載の測定において、低い IC_{50} 値を示した。

【0062】

本発明の (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-ベンジルオキシ-6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (化合物番号 15) は本試験例に記載の測定において、 $\text{IC}_{50} = 131\text{ nM}$ を示した。

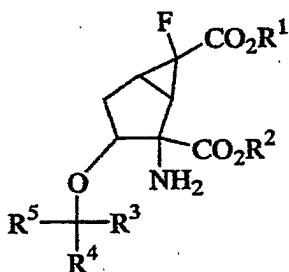
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防、鎮痙、鎮痛、並びに鎮吐等に有効な、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供すること。

【解決手段】 式

【化1】



【式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1 若しくは 2 個のフェニル基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ヒドロキシアルキル基を示し、 R^3 、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって、水素原子、メチル基、フェニル基、ナフチル基、又はハロゲン原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基及びフェニルオキシ基からなる群より選ばれる 1～5 個の置換基で置換されたフェニル基を示す。】で表される 2-アミノ-3-アルコキシ-6-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2001-395797
受付番号	50101908827
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成13年12月28日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成13年12月27日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002819]

1. 変更年月日 1990年 8月22日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都豊島区高田3丁目24番1号
氏 名 大正製薬株式会社